

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490308 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.21

(22) Дата подачи заявки
2022.07.22

(51) Int. Cl. *A61J 1/00* (2006.01)
B65D 1/00 (2006.01)
C03C 17/30 (2006.01)
B65D 23/02 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
B65D 25/14 (2006.01)
B65D 81/24 (2006.01)
C03C 17/00 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ СИЛИКОНИЗИРОВАННЫХ СТЕКЛЯННЫХ ЕМКОСТЕЙ ДЛЯ ЖИДКИХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ

(31) 21187445.8

(32) 2021.07.23

(33) EP

(86) PCT/EP2022/070701

(87) WO 2023/002049 2023.01.26

(71) Заявитель:

БИНОРИКА SE (DE)

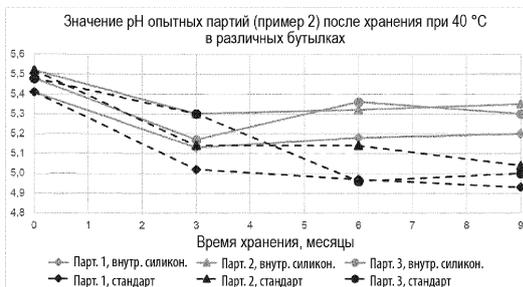
(72) Изобретатель:

Хаблон Илона, Ферстль Маттиас, Резр
Маркус (DE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к применению закрываемой стеклянной емкости для хранения жидких растительных экстрактов, внутренняя стеклянная стенка которой силиконизирована.



A1

202490308

202490308

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580435EA/025

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛИКОНИЗИРОВАННЫХ СТЕКЛЯННЫХ ЕМКОСТЕЙ ДЛЯ ЖИДКИХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ

Настоящее изобретение относится к применению закрываемой стеклянной емкости для хранения жидких растительных экстрактов, внутренняя стеклянная стенка которой силиконизирована.

Лекарственные растения содержат ингредиенты с фармакологическим действием, возможно, обогащенные определенными частями растения, такими как корни, листья, цвет или плоды, и составляют основу для значительного количества продуктов, таких как лекарственные препараты и пищевые добавки. Существуют различные способы получения этих ингредиентов, большинство из которых действуют по принципу некоторого типа экстракции, включая мацерацию или перколяцию растений приемлемым экстрагирующим агентом или растворителем, но чаще всего спиртом или водно-спиртовым раствором, и в результате одно более или менее селективное растворение и обогащение в экстрагирующем агенте или полученном экстракте определенных растительных активных ингредиентов или групп активных ингредиентов. В соответствии с заявкой заявителя WO 2021/019097 A1 не содержащие спирт жидкие растительные экстракты могут быть получены посредством мембранной фильтрации.

Такие растительные экстракты могут быть жидкими, полутвердыми или твердыми, а сухой экстракт (*Extracta sicca*), например экстракционный остаток, полученный жидкий экстракт (*Extracta fluida*) в качестве надосадочной жидкости или полученную настойку (*Tincturae*) выпаривают досуха. Сушку можно осуществлять, например, посредством сушки в псевдооживленном слое или путем концентрирования с образованием густого экстракта (вязкого экстракта, *Extracta spissa*) с последующей вакуумной сушкой на сушильном ленточном конвейере или сушкой в лотках (см. также, например, EP 0 753 306 B1 заявителя).

Схема:



Так называемые жидкие растительные экстракты рассматриваются в объеме данного изобретения.

Конечно, упомянутые сухие экстракты также можно превратить обратно в жидкий растительный экстракт.

Так называемые стандартизированные растительные экстракты доводят до определенного содержания активных ингредиентов (основных веществ) в допустимых пределах. Доведение можно выполнять путем смешивания партий экстрактов и/или добавления вспомогательных веществ (см., например, статьи Европейской Фармакопеи).

Так называемые количественно определенные растительные экстракты доводят до

определенного диапазона ингредиентов (основных веществ), которые влияют на их эффективность. Доведение можно выполнять путем смешивания партий экстрактов.

Так называемые жидкие экстракты обычно вводят в виде жидких растительных экстрактов в галеновых формах, таких как капли и соки.

Например, заявитель предлагает растительные экстракты в галеновой форме капель и соков торговых марок Имупрет[®], Синупрет[®], Канефрон[®] или Бронхипрет[®].

Однако жидкие растительные экстракты сложны с точки зрения стабильности. Хорошо известны физическая и химическая нестабильность и чувствительность к микробиологическим изменениям этих растительных экстрактов. Данная нестабильность может приводить к мутности, осаждению, изменениям цвета, изменениям уровня pH и различным процессам разложения содержащихся компонентов. В результате срок годности или стабильность жидких растительных экстрактов могут быть ограничены, особенно при хранении в течение длительного времени.

В фармацевтической технологии стабильность жидких растительных лекарственных препаратов в основном обеспечивается специальными технологическими этапами (например, фильтрация, стерилизация, газовая обработка защитной атмосферой) и тщательным выбором галеновой формы или состава (например, вспомогательных веществ для повышения растворимости компонентов, увеличения вязкости, добавления антиоксидантов и консервантов и т. д.). Те же процедуры можно найти в сфере пищевых продуктов и лекарственных препаратов.

По-прежнему важно сделать такие жидкие растительные экстракты доступными для потребителя на достаточно стабильной основе.

Известно, что выбор первичной упаковки влияет на срок годности и стабильность жидких растительных экстрактов. Наиболее часто используемые упаковочные материалы представляют собой инертные резиновые и пластиковые материалы с не допускающими отклонений характеристиками в отношении съемных компонентов и стекла.

Качество стекла должно соответствовать по меньшей мере III классу гидролиза (см. Европейскую Фармакопею 3.2.1). В большинстве случаев для обеспечения дополнительной светонепроницаемости содержимого используют янтарное, или темное, стекло. Предпочтительные стекла в большинстве случаев представляют собой не только нейтральные стекла, в частности, натронно-известковое стекло.

Однако стекла не являются полностью инертными. Они могут выделять ионы металлов, которые могут вызывать реакции каталитического разложения составов. Дефекты поверхности также могут катализировать химические реакции и служить центрами кристаллизации.

Силиконизация стекол, в частности стеклянных емкостей для фармацевтических продуктов, описана в предшествующем уровне техники. В большинстве случаев силиконизация требуется для дозирующих устройств, функция которых может срабатывать при перемещении частей упаковки (например, предварительно заполненных шприцев). Силиконизация обеспечивает необходимое скольжение упаковочных

компонентов.

(Внутренний) силиконовый слой можно наносить на поверхность стекла на временной (пленка) или постоянной основе посредством процессов термической силиконизации или нанесения покрытия, таких как химическое осаждение из паровой фазы (CVD). Различные способы получения известны специалисту в данной области техники (Diss. T. Mundry, Humboldt-Universität, Berlin, 1999).

Термическая силиконизация обычно обеспечивает однородный, тонкий гидрофобный слой толщиной около 15-50 нм и покрывает изначально существующую поверхность стекла и существующие дефекты (Reuter B., Petersen C., Die Silikonisierung von Spritzen, TechnoPharm2, Nr.4, 238-244 (2012)). В результате достигают уменьшения взаимодействия между упаковкой и продуктом.

В DE 10 2009 021 501 B4 раскрыто хранение медицинских приемлемых растительных экстрактов в силиконовых пакетах [0031, 0018, пункты 19 и 21 формулы изобретения]. Однако не раскрыта силиконизированная изнутри стеклянная емкость, и, кроме того, такие силиконовые пакеты могут рваться или поглощать влагу при более длительном хранении.

Имеется большая потребность в обеспечении таких жидких растительных экстрактов с повышенной стабильностью. Поэтому стоит задача повышения стабильности жидких растительных экстрактов, в частности, их хранения, в частности, в течение длительных периодов времени, таких как месяцы и годы, чтобы, в частности, сохранялась эффективность жидких растительных экстрактов в качестве лекарственных препаратов или пищевых добавок.

Неожиданно авторы изобретения смогли определить, что жидкие растительные экстракты, в частности, в качестве лекарственных препаратов или пищевых добавок, в присутствии силиконизированного стекла или при контакте с ним в качестве упаковочного материала в случае хранения, достигают значительного повышения физической стабильности, в частности, как значительного снижения мутности или осадков, так и достижения стабильности уровня pH и замедления реакций химического разложения.

Таким образом, изобретение относится к использованию закрываемой силиконизированной стеклянной емкости для хранения по меньшей мере одного жидкого растительного экстракта.

В контексте данного изобретения силиконизированная стеклянная емкость представляет собой емкость, внутренняя стенка которой имеет слой силикона. Термин «внутренняя стенка» также включает в себя дно, возможно, содержащее отверстие. Например, силиконовый слой можно нанести на стекло с помощью смеси алкилхлорсилана. Кроме того, можно использовать силиконовые масла. В смеси также можно использовать силаноиды, силандиолы или силанетриолы.

В соответствии с изобретением силиконизированная стеклянная емкость включает не шприц, а закрываемую стеклянную емкость, в частности, закрываемую с одной

стороны, которая может быть закрыта в месте отверстия посредством крышки или насадки. Приемлемое укупорочное средство представляет собой, например, навинчивающийся колпачок, насадку или нажимную насадку. Насадка может иметь, например, дозирующее устройство. Кроме того, в соответствии с изобретением включены такие стеклянные емкости, которые подходят для местного, перорального, парентерального или назального применения и имеют соответственно приемлемое выпускное отверстие (например, бутылку под укупорку навинчивающимся колпачком, бутылку с помповым аппликатором, назальный спрей, назальные капли и т. д.). Силиконизированная стеклянная емкость может быть заполнена по меньшей мере одним жидким растительным экстрактом, возможно, вместе со вспомогательными веществами и добавками, для обеспечения сохранности или хранения.

В контексте данного изобретения «растительный экстракт» представляет собой многокомпонентную смесь натуральных веществ, которая содержит более двух натуральных веществ, в частности, более 10 или 100 натуральных веществ, в частности, более 200, 300, 500 или 1000 натуральных веществ. Растительные экстракты можно получать из растительного сырья, например, путем экстракции, перколяции или мацерации. В качестве экстрагирующих агентов можно использовать растворители, содержащие спирт, C1-C5 спирты, этанол. Обычная экстракция представляет собой, например, водно-этанольную экстракцию, в частности, смесь воды/этанола (50:50 об./об., 70:30 об./об., 30:70 об./об.), например при температуре от 15 до 80 градусов по Цельсию и нормальном давлении. Термин «растительный экстракт» включает в себя, в частности, жидкие экстракты (*Extractum fluidum*), причем предлагается жидкий лекарственный препарат, в котором для экстракции лекарственного средства предпочтительно используют как можно меньше экстракционной жидкости. Это влияет на соотношение лекарственного средства к экстракту (DEV).

Жидкий растительный экстракт в контексте настоящего изобретения означает, что растительный экстракт преимущественно или полностью растворен или является жидким в одном или более растворителях, необязательно вместе со вспомогательными веществами и добавками. Растворители предпочтительно представляют собой экстрагирующие агенты, такие как спиртосодержащие растворители, C1-C5 спирты, этанол, воду, смесь воды/этанола, в частности, 50:50 об./об., 70:30 об./об., 30:70 об./об., или получены из подобных им экстрактов, не содержащих спирт жидких растительных экстрактов, предпочтительно посредством мембранной фильтрации при ультрафильтрации, нанофильтрации или обратного осмоса.

Такие жидкие растительные экстракты типично содержат вторичные растительные соединения, которые влияют на стабильность жидкого растительного экстракта и приводят к осаждению или мутности. Особо следует упомянуть полифенолы, такие как фенольные кислоты, фенольные карбоновые кислоты (например, розмариновую кислоту), гидроксibenзойные кислоты и флавоноиды (например, лютеолин, рутин, нарингенин, апигенин, эриодиктиол). Такое осаждение или мутность, особенно в виде частиц или

агрегатов, лишает жидкий растительный экстракт потенциального активного вещества, в том числе посредством включения ценных растительных ингредиентов.

Таким образом, данное изобретение относится, в частности, к жидким растительным экстрактам, которые содержат полифенолы, в частности, фенольные кислоты, фенольные карбоновые кислоты (например, розмариновую кислоту), гидроксibenзойные кислоты и флавоноиды.

Жидкий растительный экстракт можно хранить в силиконизированной внутри стеклянной емкости, особенно предпочтительно в течение трех месяцев, предпочтительно 6 месяцев или 12 месяцев или дольше, с повышенной стабильностью, поскольку отсутствует или снижается осаждение или мутность по сравнению с не силиконизированными внутри стеклянными емкостями, как это подтверждается примерами, и, следовательно, больше активного ингредиента остается в жидкости растительного экстракта в силиконизированной внутри стеклянной емкости.

Такие жидкие растительные экстракты невозможно получить в конечном итоге из растительного сырья, такого как тысячелистник (*Achillea*), алоэ (*Aloe*), алтей (*Althaea*), дудник (*Angelica*), арника (*Arnica*), чернобыльник (*Artemisia*), конопля (*Cannabis*), стручковый перец (*Capsicum*), *Carum*, *Caulophyllum*, золототысячник (*Centaurium*), *Chelidonium*, цимицифуга/клопогон (*Cimicifuga*), бенедикт (*Cnicus*), цитрус (*Citrus*), боярышник (*Crataegus*), цикламен (*Cyclamen*), артишок (*Cynara*), эхинацея (*Echinacea*), хвощ (*Equisetum*), солодка (*Glycyrrhiza*), гваяковое дерево (*Guaiacum*), *Hedeara*, хмель (*Humulus*), иберис (*Iberis*), ирис (*Iris*), орех (*Juglans*), лаванда (*Lavandula*), любисток (*Levisticum*), лилия/саранка (*Lilium*), маточница (*Matricaria*), Melissa лекарственная (*Melissa*), мята (*Mentha*), базилик/бализик благородный (*Basilicum (Ocimum)*), пассифлора (*Passiflora*), пеларгония (*Pelargonium*), фитолакка (*Phytolacca*), курослепник/бедренец (*Pimpinella*), первоцвет/примула (*Primula*), лапчатка (*Potentilla*), *Punica*, дуб (*Quercus*), розмарин (*Rosmarinus*), щавель (*Rumex*), верба (*Salix*), шалфей (*Salvia*), бузина/самбук (*Sambucus*), расторопша (*Silybum*), амара/бобы (*Strychnos*), одуванчик (*Taraxacum*), *Thymus*, вакциниум/ягодник (*Vaccinium*), валериана (*Valeriana*), *Vebena*, витекс/прутняк обыкновенный (*Vitex*), виноград (*Vitis*).

Такие жидкие растительные экстракты невозможно получить в конечном итоге из растительного сырья, такого как *Achillea millefolium*, *Aloe Vera*, *Althaea officinalis*, *Angelica archangelica*, *Arnica montana*, *Artemisia vulgaris*, *annua* и *absinthium*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, *Cannabis sativa*, *Capsicum annum*, *Carum carvi*, *Caulophyllum thalictroides*, *Centaurium*, *Chelidonium majus*, *Cimicifuga racemose*, *Cnicus benedictus* *Citrus reticulata*, *Citrus sinensis*, *Citrus junos*, *Citrus medica*, *Citrus maxima*, *Citrus aurantifolia*, *Citrus aurantium*, *Citrus hystrix*, *Citrus limon*, *Citrus paradisi*, *Cistus incanus*, *Crataegus*, *Cyclamen purpurascens*, *Cynara cardunculus*, *Echinacea purpurea* и *angust*, *Equisetum arvense*, *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza inflata*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Guaiacum officinale* и *sanctum*, *Hedeara helix*, *Humulus lupulus*, *Iberis amara*, *Juglans regia*, *Lavandula angustifolia*, *Levisticum officinale*, *Lilium tigrinum*, *Melissa chamomilla*, *Matricaria chamomilla officinalis*, *Mentha*

candensis, Mentha arvensis, Mentha piperita, Ocimum basilicum, Passiflora, Phytolacca americana, Pelargonium sidoides, Pimpinella anisum, Primula veris, elatior и vulgaris, Potentilla anserina, Punica granatum, Quercus robur, Quercus petraea, Quercus pubescens, Rosmarinus, Rumex crispus, Rumex obtusifolius, Rumex alpinus, Rumex patientia, Rumex acetosa, Rumex acetosella, Rumex thyrsoiflorus, Salix purpurea, Salix daphnoides, Salix fragilis, Salvia officinalis, Sambucus nigra, Silybum marianum, Strychnos ignatii, Taraxacum officinale, Thymus vulgaris, Vaccinium macrocarpon, Vaccinium myrtillus, Valeriana officinalis, Vebena officinalis, Vitex agnus castus, Vitis vinifera.

В одном дополнительном варианте осуществления изобретения может быть выполнена преимущественная предварительная или последующая обработка растительных экстрактов, такая как стерилизация посредством кратковременного нагревания, пастеризация, сверхвысокое нагревание, стерилизующая фильтрация и т. п. Также возможна консервация с использованием консервантов, таких как сорбат калия.

Указанный растительный экстракт предложен в жидкой форме, в частности, в лекарственной форме или галеновой форме, выбранной из группы жидких препаратов, капель, сока, сиропа, настойки, в частности, спрея для горла и дезинфицирующих растворов, назального спрея, жидких препаратов для ингаляции, растворов для полоскания, в частности, в комбинации с физиологическими и гиперосмолярными концентрациями солей или смесей солей, предпочтительно поваренной соли, в частности, морской соли.

Таким образом, по меньшей мере один жидкий растительный экстракт может присутствовать в препарате, в частности, в форме лекарственного препарата или пищевой добавки, содержащей другие вспомогательные вещества и добавки.

Примеры:

Следующие примеры и фигуры предназначены для более подробного объяснения изобретения, но без ограничения изобретения.

Пример 1:

Мутность жидких растительных экстрактов и осаждения

Опытную партию не содержащего спирты растительного экстракта из пяти растений (бузина/самбук, горечавка, вербена, щавель, первоцвет/примула, например сок Синупрет®) после производства разливали в бутылки с силиконизацией изнутри и без нее. После 6 месяцев хранения в условиях хранения 40°C/75% отн. влажн. сравнивали мутность двух образцов. Образец, хранившийся в бутылках без силиконизации изнутри, демонстрирует явную мутность, а раствор в бутылке с силиконизацией изнутри все еще прозрачный.

Испытание в процессе разработки с другой композицией на основе лекарственных растений (экстракт thymus и плюща, содержащий спирт, например, в виде капель Бронхипрет®) демонстрирует после 12 месяцев хранения при комнатной температуре (к. т.) и 25°C/60% отн. влажн. значительные осаждения в упаковке без внутренней силиконизации). Осаждение образует хорошо видимый слой на дне бутылки. В бутылках

с внутренней силиконизацией осаждение не наблюдается.

Пример 2:

Изменение состава продуктов

Значение pH

Уровень pH препаратов может оказывать существенное влияние на химическую стабильность. Опытные партии спиртосодержащего растительного экстракта из пяти растений (бузина/самбук, горечавка, вербена, щавель, первоцвет/примула, например в виде капель Синупрет®) демонстрируют падение уровня pH в упаковке без внутренней силиконизации. Изменчивость тех же партий, хранящихся в силиконизированных внутри бутылках, меньше (см. Фиг. 1).

Характерные признаки хроматограммы

Характеристические хроматограммы, полученные в результате фармацевтических испытаний, используют для оценки срока годности. Для этого изменение количества и относительной интенсивности регистрируемых зон на тонкослойных хроматограммах (ТСХ) сравнивают с характерным признаком начального анализа.

На ТСХ опытной серии семейства продуктов (сок и капли «Бронхипрет») исследовали влияние различных материалов первичной упаковки на изменение характерного признака. Способ регистрирует полифенолы (например, флавоноиды).

Из одних и тех же партий жидкого экстракта получали по 5 вариантов продукта (серии S и T). Варианты были изготовлены по-разному (отфильтрованы по-разному) для изучения влияния этих этапов на срок годности. Все варианты продукта были разлиты и хранились в разных бутылках. После 12 месяцев хранения характерный признак образцов, хранившихся в силиконизированных внутри бутылках (B), изменился меньше, чем в не силиконизированных внутри бутылках (A), например из стекла типа III (Фиг. 2).

Особенно отчетливые различия в обеих сериях наблюдаются в следующих зонах (значение R_f нанесено на ось y на Фиг. 2):

R_f 0,1 видно повсюду в силиконизированных внутри бутылках (B),

R_f 0,2 видно повсюду в силиконизированных внутри бутылках (B),

R_f 0,7 видно повсюду в силиконизированных внутри бутылках (B),

R_f 0,8 видно повсюду в силиконизированных внутри бутылках (B).

Пример 3:

Стабилизация вторичных растительных веществ, особенно полифенолов

Стабильность, повышенная обработкой поверхности посредством силиконизации, также может быть отчетливо продемонстрирована с использованием типичных растительных ингредиентов, таких как фенольные кислоты (розмариновая кислота) или флавоноиды (например, рутин). При прямом сравнении ингредиенты демонстрируют значительно более интенсивное разложение при хранении в не силиконизированном внутри стекле. При относительном сравнении с хранением в силиконизированном стекле установлено, что розмариновая кислота разлагается на 40% больше, апигенезация происходит на 50% больше, а эриодиктиол даже почти полностью разлагается на 91% (ср.

таблицу 1).

Таблица 1. Сравнительное исследование разложения типичных компонентов растительного лекарственного препарата после 12 месяцев хранения в интенсивных условиях (40°C и 75% отн. влажн.). Сравнивается один и тот же жидкий растительный экстракт из партий 1-3, хранившийся в стеклянных бутылках с внутренней силиконизацией и в стеклянных бутылках без внутренней силиконизации.

	Процент относительного разложения ингредиентов в не силиконизированном стекле по сравнению с силиконизированным изнутри стеклом (относительно 100%)					
Относительное разложение	Розмариновая кислота	Лютеолин	Рутин	Нарингенин	Апигенин	Эриодиктиол
Партия 1	60%	75%	83%	91%	68%	92%
Партия 2	40%	72%	76%	88%	68%	98%
Партия 3	21%	54%	67%	83%	50%	82%
Среднее значение	40%	67%	75%	87%	62%	91%

Обсуждение

Применение силиконизированных изнутри стеклянных емкостей повышает физическую и химическую стабильность жидких растительных экстрактов, которые продаются на рынке как жидкие фармацевтические препараты.

Процессы разложения различных ингредиентов жидких растительных экстрактов и их препаратов уменьшаются при применении силиконизированных изнутри стеклянных емкостей.

Фигуры:

Фиг. 1:

Изменение значения pH после хранения при комнатной температуре (испытания в процессе разработки).

Фиг. 2:

Сравнение характеристических хроматограмм вариантов продукта (серии S и T) при первоначальном анализе и после 12 месяцев хранения в не силиконизированных изнутри бутылках (A) и силиконизированных изнутри бутылках (B).

Фиг. 3:

Исследование светорассеяния растительной жидкости после 12 месяцев хранения в интенсивных условиях (40 °C и 75% отн. влажн.) с силиконизацией стеклянных емкостей и без нее. Сравнивается рассеяние лазерного луча через кювету из кварцевого стекла на определенном расстоянии. Заметное светорассеяние по эффекту Тиндаля значительно выше в образцах без силиконизации внутренней поверхности.

Фиг. 4:

Световые микрофотографии частиц после 12 месяцев хранения. Образцы из не силиконизированных бутылок слева демонстрируют агрегаты частиц размером до нескольких мкм, тогда как распределение частиц в образцах из силиконизированных бутылок не демонстрирует агрегацию, а демонстрирует стабильно однородное распределение отдельных частиц на пределе растворения (ок. 1 мкм).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение закрываемой силиконизированной стеклянной емкости для хранения по меньшей мере одного жидкого растительного экстракта.

2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что закрываемая силиконизированная стеклянная емкость имеет внутреннюю стенку со слоем силикона.

3. Применение по одному из пп. 1-2, отличающееся тем, что закрываемая силиконизированная стеклянная емкость выполнена с возможностью закрытия с одной стороны, в частности, крышкой, насадкой, нажимной насадкой или помповым аппликатором.

4. Применение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что закрываемая силиконизированная стеклянная емкость имеет навинчивающийся колпачок.

5. Применение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что закрываемая силиконизированная стеклянная емкость имеет внутреннюю стенку со слоем силикона, который получают путем термической силиконизации или химического осаждения из паровой фазы (CVD).

6. Применение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что хранение составляет по меньшей мере три месяца, 6 месяцев или 12 месяцев или дольше.

7. Применение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что растительный экстракт растворяют в одном или более растворителях, выбранных из группы, состоящей из спиртосодержащих растворителей, C1-C5 спиртов, этанола, воды, смеси воды/этанола, в частности, 50:50 об./об., 70:30 об./об., 30:70 об./об., или его не содержащий спирт жидкий растительный экстракт.

8. Применение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что по меньшей мере один жидкий растительный экстракт содержит полифенолы, в частности, фенольные кислоты, фенольные карбоновые кислоты (например, розмариновую кислоту), гидроксibenзойные кислоты и флавоноиды.

9. Применение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что по меньшей мере один жидкий растительный экстракт из рода выбран из следующей группы: тысячелистник (*Achillea*), алоэ (*Aloe*), алтей (*Althaea*), дудник (*Angelica*), арника (*Arnica*), чернобыльник (*Artemisia*), конопля (*Cannabis*), стручковый перец (*Capsicum*), *Carum*, *Caulophyllum*, золототысячник (*Centaureum*), *Chelidonium*, цимицифуга/клопогон (*Cimicifuga*), бенедикт (*Cnicus*), цитрус (*Citrus*), боярышник (*Crataegus*), цикламен (*Cyclamen*), артишок (*Cynara*), эхинацея (*Echinacea*), хвощ (*Equisetum*), солодка (*Glycyrrhiza*), гваяковое дерево (*Guaiacum*), *Hedeara*, хмель (*Humulus*), иберис (*Iberis*), ирис (*Iris*), орех (*Juglans*), лаванда (*Lavandula*), любисток (*Levisticum*), лилия/саранка (*Lilium*), маточница (*Matricaria*), мелисса лекарственная (*Melissa*), мята (*Mentha*), базилик/бализик благородный (*Basilicum* (*Ocimum*)), пассифлора (*Passiflora*), пеларгония (*Pelargonium*), фитолакка (*Phytolacca*), курослепник/бедренец (*Pimpinella*), первоцвет/примула (*Primula*), лапчатка (*Potentilla*), *Punica*, дуб (*Quercus*), розмарин (*Rosmarinus*), щавель (*Rumex*), верба (*Salix*), шалфей (*Salvia*), бузина/самбук (*Sambucus*), расторопша (*Silybum*), амара/бобы (*Strychnos*),

одуванчик (*Taraxacum*), *Thymus*, вакциниум/ягодник (*Vaccinium*), валериана (*Valeriana*), *Vebena*, витекс/прутняк обыкновенный (*Vitex*), виноград (*Vitis*).

10. Применение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что по меньшей мере один растительный экстракт из вида выбран из следующей группы: *Achillea millefolium*, *Aloe Vera*, *Althaea officinalis*, *Angelica archangelica*, *Arnica montana*, *Artemisia vulgaris*, *annua* и *absinthium*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, *Cannabis sativa*, *Capsicum annum*, *Carum carvi*, *Caulophyllum thalictroides*, *Centaurium*, *Chelidonium majus*, *Cimicifuga racemose*, *Cnicus benedictus*, *Citrus reticulata*, *Citrus sinensis*, *Citrus junos*, *Citrus medica*, *Citrus maxima*, *Citrus aurantifolia*, *Citrus aurantium*, *Citrus hystrix*, *Citrus limon*, *Citrus paradisi*, *Cistus incanus*, *Crataegus*, *Cyclamen purpurascens*, *Cynara cardunculus*, *Echinacea purpurea* и *angust*, *Equisetum arvense*, *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza inflata*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Guaiacum officinale* и *sanctum*, *Hedeara helix*, *Humulus lupulus*, *Iberis amara*, *Juglans regia*, *Lavandula angustifolia*, *Levisticum officinale*, *Lilium tigrinum*, *Matricaria chamomilla*, *Melissa officinalis*, *Mentha candensis*, *Mentha arvensis*, *Mentha piperita*, *Ocimum basilicum*, *Passiflora*, *Phytolacca americana*, *Pelargonium sidoides*, *Pimpinella anisum*, *Primula veris*, *elatiore* и *vulgaris*, *Potentilla anserina*, *Punica granatum*, *Quercus robur*, *Quercus petraea*, *Quercus pubescens*, *Rosmarinus*, *Rumex crispus*, *Rumex obtusifolius*, *Rumex alpinus*, *Rumex patientia*, *Rumex acetosa*, *Rumex acetosella*, *Rumex thyrsoiflorus*, *Salix purpurea*, *Salix daphnoides*, *Salix fragilis*, *Salvia officinalis*, *Sambucus nigra*, *Silybum marianum*, *Strychnos ignatii*, *Taraxacum officinale*, *Thymus vulgaris*, *Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium myrtillus*, *Valeriana officinalis*, *Vebena officinalis*, *Vitex agnus castus*, *Vitis vinifera*.

11. Применение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что по меньшей мере один жидкий растительный экстракт присутствует в препарате, содержащем другие вспомогательные вещества и добавки.

12. Применение по одному из пп. 1-11, отличающееся тем, что по меньшей мере один жидкий растительный экстракт в галеновой форме выбран из группы жидких препаратов, капель, сока, сиропа, настойки, спрея для горла, а также дезинфицирующих растворов, назального спрея, жидких препаратов для ингаляции, растворов для полоскания, в частности, в комбинации с физиологическими и гиперосмолярными концентрациями солей или смесей солей, предпочтительно поваренной соли, в частности, морской соли.

По доверенности

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Применение закрываемой силиконизированной стеклянной емкости для хранения по меньшей мере одного жидкого растительного экстракта, при этом закрываемая силиконизированная стеклянная емкость имеет внутреннюю стенку со слоем силикона, характеризующееся тем, что растительный экстракт:

i) присутствует в растворенном виде в одном или более растворителях, выбранных из группы, состоящей из спиртосодержащих растворителей, С1-С5 спиртов, этанола, воды, смеси воды/этанола, или содержит их не содержащий спирт жидкий растительный экстракт и полифенол; ii) при этом растительный экстракт представляет собой лекарственное средство и содержит другие вспомогательные вещества и добавки; iii) при этом экстрагирующий агент выбран из группы, состоящей из спиртосодержащих растворителей, С1-С5 спиртов, этанола, воды, смеси воды/этанола.

2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что растительный экстракт получают из растительного сырья посредством экстракции, перколяции или мацерации или он представляет собой жидкий экстракт

3. Применение по одному из пп. 1-2, отличающееся тем, что закрываемая силиконизированная стеклянная емкость выполнена с возможностью закрытия с одной стороны, в частности, крышкой, насадкой, нажимной насадкой или помповым аппликатором.

4. Применение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что закрываемая силиконизированная стеклянная емкость имеет навинчивающийся колпачок.

5. Применение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что закрываемая силиконизированная стеклянная емкость имеет внутреннюю стенку со слоем силикона, который получают путем термической силиконизации или химического осаждения из паровой фазы (CVD).

6. Применение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что хранение составляет по меньшей мере три месяца, 6 месяцев или 12 месяцев или дольше.

7. Применение по п. 6, отличающееся тем, что не происходит помутнение или осаждение.

8. Применение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что по меньшей мере один жидкий растительный экстракт содержит полифенолы, в частности, фенольные кислоты, фенольные карбоновые кислоты (например, розмариновую кислоту), гидроксibenзойные кислоты и флавоноиды.

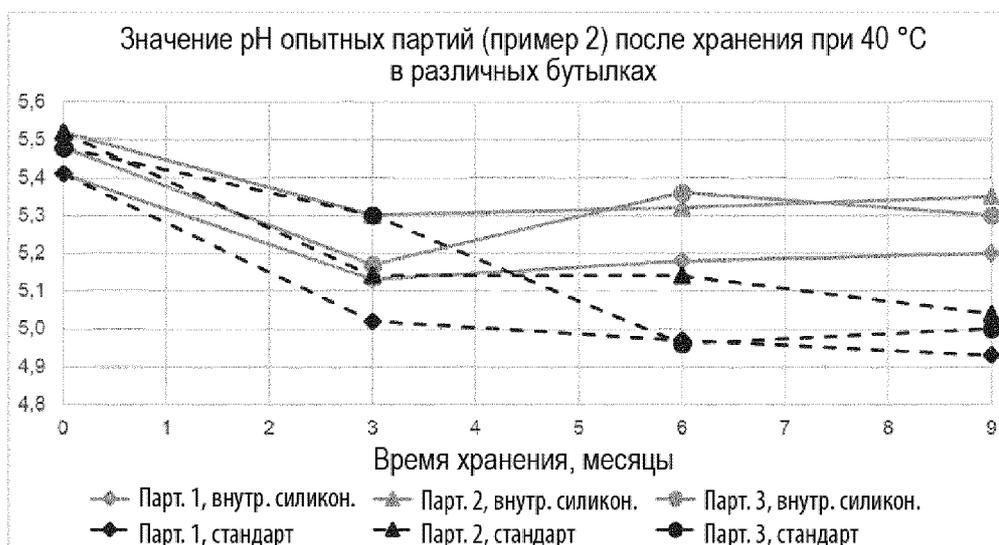
9. Применение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что по меньшей мере один жидкий растительный экстракт из рода выбран из следующей группы: тысячелистник (*Achillea*), алоэ (*Aloe*), алтей (*Althaea*), дудник (*Angelica*), арника (*Arnica*), чернобыльник (*Artemisia*), конопля (*Cannabis*), стручковый перец (*Capsicum*), *Carum*, *Caulophyllum*, золототысячник (*Centaureum*), *Chelidonium*, цимицифуга/клопогон (*Cimicifuga*), бенедикт (*Cnicus*), цитрус (*Citrus*), боярышник (*Crataegus*), цикламен (*Cyclamen*), артишок (*Cynara*),

эхинацея (*Echinacea*), хвощ (*Equisetum*), солодка (*Glycyrrhiza*), гваяковое дерево (*Guaiacum*), Hedeara, хмель (*Humulus*), иберис (*Iberis*), ирис (*Iris*), орех (*Juglans*), лаванда (*Lavandula*), любисток (*Levisticum*), лилия/саранка (*Lilium*), маточница (*Matricaria*), Melissa лекарственная (*Melissa*), мята (*Mentha*), базилик/бализик благородный (*Basilicum* (*Ocimum*)), пассифлора (*Passiflora*), пеларгония (*Pelargonium*), фитолакка (*Phytolacca*), курослепник/бедрениц (*Pimpinella*), первоцвет/примула (*Primula*), лапчатка (*Potentilla*), Punica, дуб (*Quercus*), розмарин (*Rosmarinus*), щавель (*Rumex*), верба (*Salix*), шалфей (*Salvia*), бузина/самбук (*Sambucus*), расторопша (*Silybum*), амара/бобы (*Strychnos*), одуванчик (*Taraxacum*), *Thymus*, вакциниум/ягодник (*Vaccinium*), валериана (*Valeriana*), Vebena, витекс/прутняк обыкновенный (*Vitex*), виноград (*Vitis*).

10. Применение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что по меньшей мере один растительный экстракт из вида выбран из следующей группы: *Achillea millefolium*, *Aloe Vera*, *Althaea officinalis*, *Angelica archangelica*, *Arnica montana*, *Artemisia vulgaris*, *annua* и *absinthium*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, *Cannabis sativa*, *Capsicum annum*, *Carum carvi*, *Caulophyllum thalictroides*, *Centaurium*, *Chelidonium majus*, *Cimicifuga racemose*, *Cnicus benedictus*, *Citrus reticulata*, *Citrus sinensis*, *Citrus junos*, *Citrus medica*, *Citrus maxima*, *Citrus aurantifolia*, *Citrus aurantium*, *Citrus hystrix*, *Citrus limon*, *Citrus paradisi*, *Cistus incanus*, *Crataegus*, *Cyclamen purpurascens*, *Cynara cardunculus*, *Echinacea purpurea* и *angust*, *Equisetum arvense*, *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza inflata*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Guaiacum officinale* и *sanctum*, *Hedeara helix*, *Humulus lupulus*, *Iberis amara*, *Juglans regia*, *Lavandula angustifolia*, *Levisticum officinale*, *Lilium tigrinum*, *Matricaria chamomilla*, *Melissa officinalis*, *Mentha candensis*, *Mentha arvensis*, *Mentha piperita*, *Ocimum basilicum*, *Passiflora*, *Phytolacca americana*, *Pelargonium sidoides*, *Pimpinella anisum*, *Primula veris*, *elatior* и *vulgaris*, *Potentilla anserina*, *Punica granatum*, *Quercus robur*, *Quercus petraea*, *Quercus pubescens*, *Rosmarinus*, *Rumex crispus*, *Rumex obtusifolius*, *Rumex alpinus*, *Rumex patientia*, *Rumex acetosa*, *Rumex acetosella*, *Rumex thyrsoiflorus*, *Salix purpurea*, *Salix daphnoides*, *Salix fragilis*, *Salvia officinalis*, *Sambucus nigra*, *Silybum marianum*, *Strychnos ignatii*, *Taraxacum officinale*, *Thymus vulgaris*, *Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium myrtillus*, *Valeriana officinalis*, *Vebena officinalis*, *Vitex agnus castus*, *Vitis vinifera*.

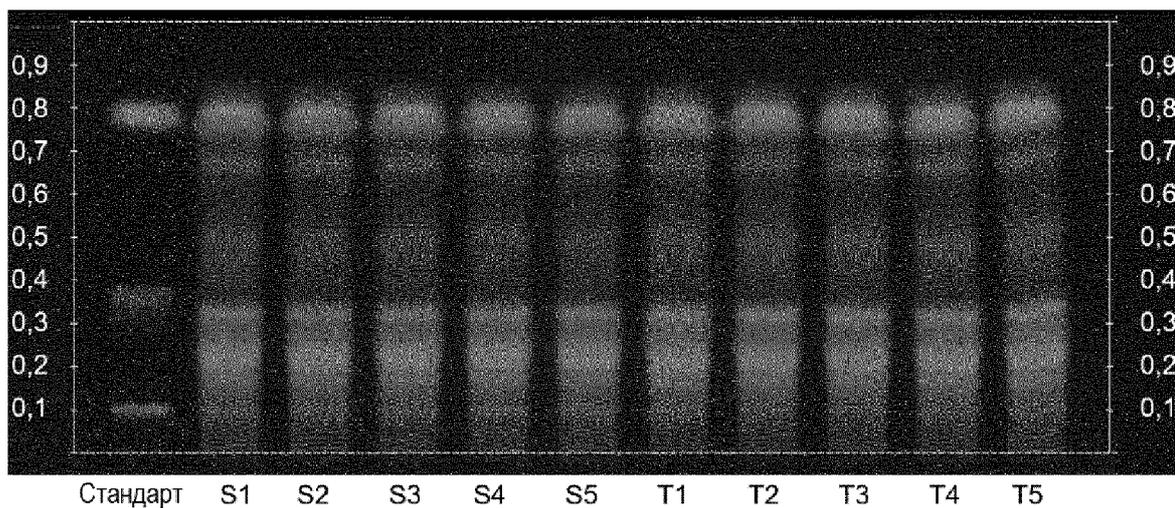
11. Применение по одному из пп. 1-10, отличающееся тем, что по меньшей мере один жидкий растительный экстракт в галеновой форме выбран из группы жидких препаратов, капель, сока, сиропа, настойки, спрея для горла, а также дезинфицирующих растворов, назального спрея, жидких препаратов для ингаляции, растворов для полоскания, в частности, в комбинации с физиологическими и гиперосмолярными концентрациями солей или смесей солей, предпочтительно поваренной соли, в частности, морской соли.

Фиг. 1

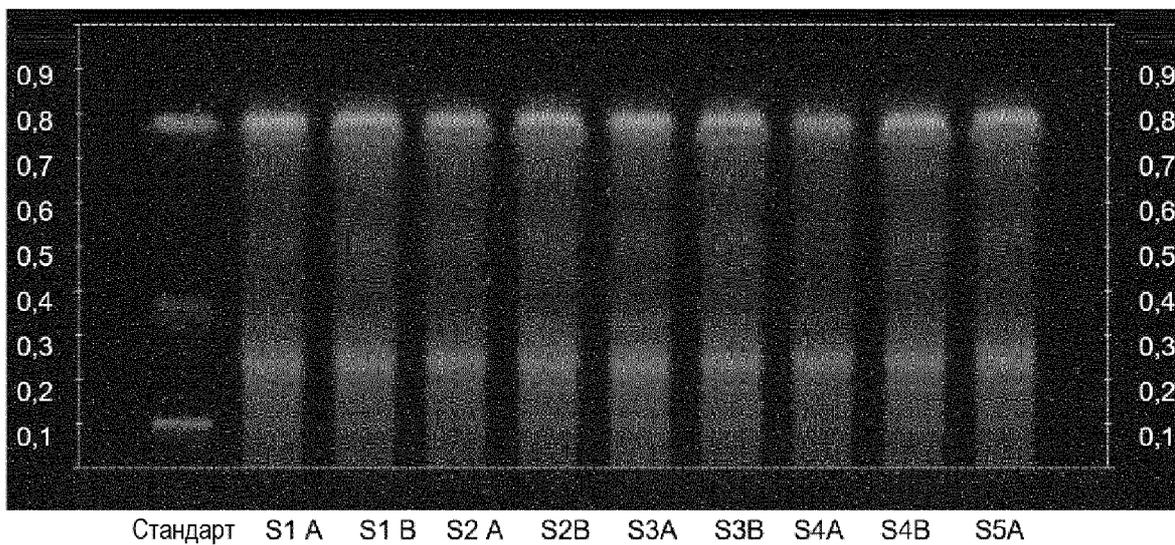


Фиг. 2

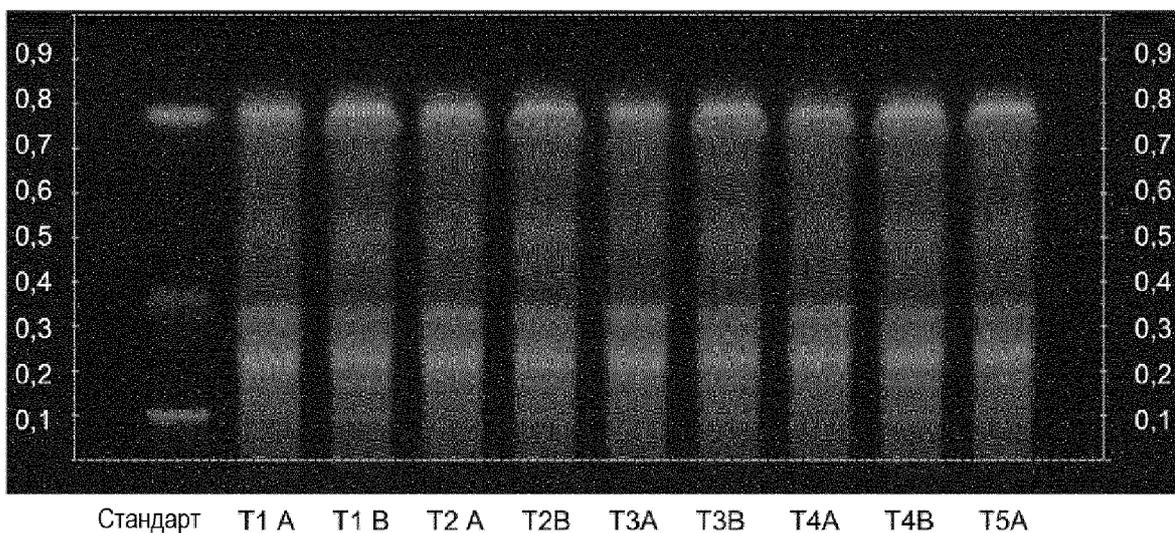
Начальные значения серий S и T



Срок хранения 12 месяцев при 40 °С / 75% отн. влажн. образцов серии S



Срок хранения 12 месяцев при 40 °С / 75% отн. влажн. образцов серии T

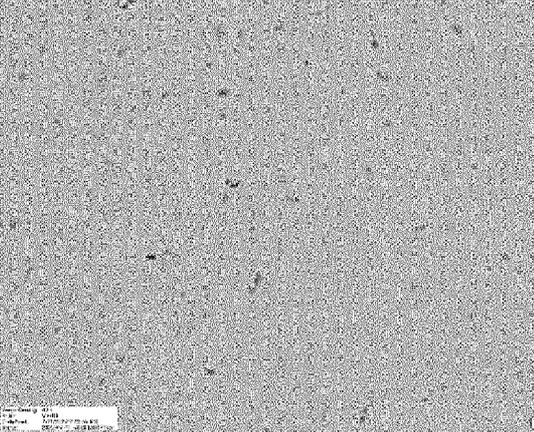
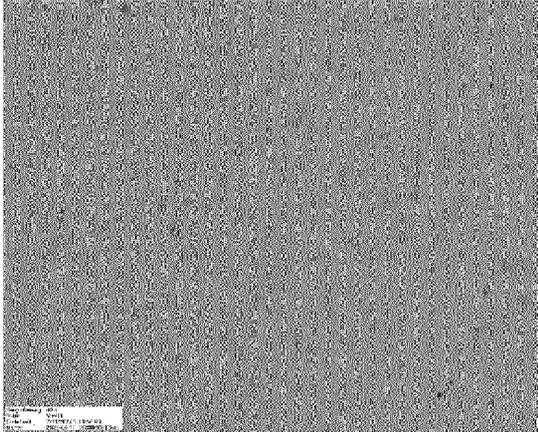
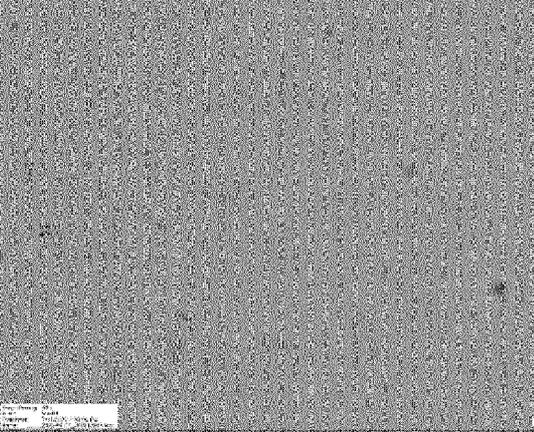
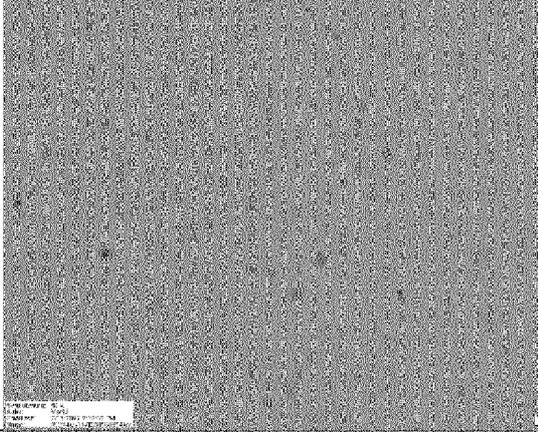


ФИГ. 2 (продолж.)

Фиг. 3

	Без силиконизации	С силиконизацией
Партия 1		
Партия 2		
Партия 3		

Фиг. 4

	Без силиконизации	С силиконизацией
Партия 1		
Партия 2		
Партия 3	